

P.C.T./CZ 04/00089

REC'D 03 JAN 2005	
WIPO	PCT

ČESKÁ REPUBLIKA
ÚŘAD PRŮMYSLového VLASTNICTVÍ

potvrzuje, že
ZENTIVA, a. s., Praha, CZ

podal(i) dne 7.12.2004

příhlášku vynálezu značky spisu PV 2004-1192

a že připojené přílohy se shodují úplně
s původně podanými přílohami této přihlášky.

Za předsedu: Ing. Jan Mrva



**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

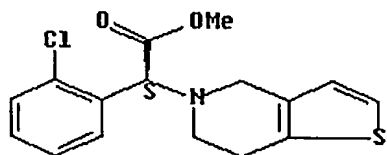
Způsob výroby krystalického klopidogrelu hydrobromidu

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu výroby krystalické formy hydrobromidu alfa-(S) methylesteru kyseliny alfa-(2-chlorfenyl)-6,7-dihydro-thieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-octové (dále klopidogrel hydrobromid) označené jako forma II, a meziprojektu využitelného pro tento způsob výroby, označeného jako forma III.

Dosavadní stav techniky

alfa-(S) Methylester kyseliny alfa-(2-chlorfenyl)-6,7-dihydro-thieno[3,2-c]pyridin-5(4H)-octové, klopidogrel vzorce I



I

je antitrombikum, které bylo popsáno v patentu CZ 274 420 (EP 281 459), kde byly rovněž prokázány jeho účinky na snížení krevní srážlivosti jednotlivých solí této látky. Současně prodávané farmaceutické přípravky na bázi klopidogrelu obsahují tuto účinnou látku ve formě hydrogensulfátové soli (anion HSO_4^-). Postup výroby (S)-enatiomeru zveřejněný ve výše citovaném patentu spočívá v reakci racemické směsi s opticky aktivní kyselinou kafrsulfonovou a následném rozdělení diastereoisomeru.

Příslušná sůl klopidogrelu s kyselinou kafrsulfonovou je v prostředí methylenchloridu převáděna roztokem hydrogenuhličitanu sodného na opticky aktivní bázi, která se získá odpařením rozpouštědla.

Odparek aktivní báze je převáděn na příslušnou sůl. Konkrétně hydrobromid je získán rozpuštěním báze v diethyl nebo diisopropyl etheru a po kapkách se sráží 48% kyselinou bromovodíkovou. Usušením takto získané sraženiny vzniknou krystaly s bodem tání 111 °C.

V citovaném patentu je rovněž posouzena toxicita hydrobromidu, která je dokonce o něco nižší než u dnes používaného hydrogensulfátu (LD_{50} klopido-grelu hydrogen sulfátu je 2591 mg a LD_{50} klopido-grelu hydrobromidu je 4268 mg).

Podstata vynálezu

Forma I klopido-grelu hydrobromidu je charakterizována mezirovinnými vzdálenostmi zjištěnými RTG difrakcí d 4,01 Å; 4,39 Å a 3,17 Å nebo infračerveným spektrogramem s pásy 1743; 1421; 1237; 760 a 728 cm^{-1} .

Krystalickou formu I lze získat z roztoku báze v toluenu srážením se 48% kyselinou bromovodíkovou.

Forma II klopido-grelu hydrobromidu II je charakterizována mezirovinnými vzdálenostmi zjištěnými RTG difrakcí d 4,52 Å; 3,83 Å; 3,48 Å nebo infračervenými spektrogramem s pásy 1754; 1436; 1317 a 1223 cm^{-1} .

Formu II lze získat reakcí roztoku klopido-grelu báze v organickém rozpouštědle, například v ethylacetátu nebo toluenu, s roztokem kyseliny bromovodíkové v toluenu.

Tento postup však vyžaduje nejprve připravit roztok bromovodíku v toluenu zaváděním plynného bromovodíku do rozpouštědla a tento roztok dále použít.

Jednodušší metodou podle tohoto vynálezu je příprava formy II zaváděním plynného bromovodíku do roztoku klopido-grelu báze v organickém rozpouštědle, výhodně v aromatickém uhlovodíku C₆ až C₁₂, například v toluenu. Výhodné je zavádění bromovodíku při snížené teplotě, například -15 °C až 30 °C, zvláště výhodné při teplotě nižší než 10 °C; při této teplotě v míchaném roztoku krystalická forma II dále dozrává. Obvyklá doba míchání je 2 až 8 hodin. Výhodná koncentrace roztoku klopido-grelu báze je 15 až 40 % hmotnostních a molární poměr klopido-grelu báze a bromovodíku je 1 : 0,9 až 1,1.

Formu III je možno připravit obdobným postupem, kdy je však bromovodík zaváděn do roztoku klopido-grelu o koncentraci nižší než 15 %, s výhodou 1 až 10 %. Bromovodík se opět zavádí za snížené teploty, například -15°C až 30°C . Forma III dozrává za snížené teploty mícháním po dobu 2 až 8 hodin.

Dalším aspektem tohoto vynálezu je nová krystalická forma III, která je charakterizovaná píky zjištěnými RTG difrakcí v pozicích 2θ $7,796^{\circ}$; $15,380^{\circ}$; $18,389^{\circ}$; $19,369^{\circ}$ a $23,895^{\circ}$.

Formu III je možno využít jako meziprodukt, který se dále zpracuje na farmaceuticky využitelnou formu II. Toto lze provést krystalizací nebo srážením alkoholického roztoku klopido-grelu hydrobromidu. Alkoholy pro roztok jsou voleny z řady C1 až C5, výhodný je 2-propanol. K roztoku je možno přidat další méně polární rozpouštědlo, s výhodou ether, ester nebo keton. Zvláště výhodný se ukázal methyl-*terc*-butylether. Tímto postupem je možno získat formu II ve zvláště vysoké čistotě.

Body tání všech forem jsou obtížně reprodukovatelné a identifikace selhává. Pohybují se v rozmezí od asi 113 do 145°C .

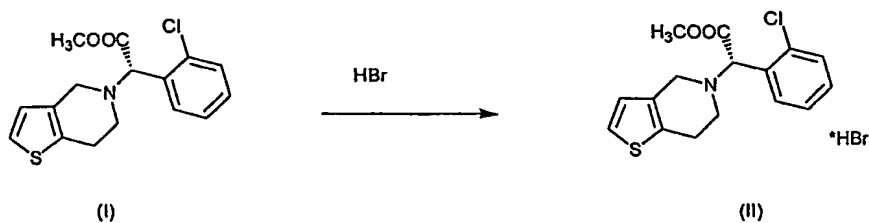
Přehled obrázků na výkresech

Obrázek 1 znázorňuje RTG difraktogram klopido-grelu hydrobromidu formy III.

Příklady provedení vynálezu

Vynález je ilustrován následujícími příklady, které však v žádném případě nemají omezující charakter.

Schema



Příklad 1

203 g klopidozolu báze (0,6308 mol) bylo rozpuštěno v 1000 ml toluenu. Za míchání byl roztok vychlazen na teplotu 0 až +5 °C. Do vychlazeného roztoku se začal uvádět plynný bromovodík. Tlaková láhev byla umístěna na vahách a po úbytku 50 g bromovodíku bylo uvádění zastaveno, jeho celková trvání bylo cca 15 minut. Teplota při přidávku bromovodíku se pohybovala v rozmezí +5 až +10 °C. Hustá reakční směs pak byla míchána při teplotě 0 až -5 °C 4 hodiny. Vzniklá krystalická látka byla odsáta přes fritu a promyta 500 ml toluenu. Po usušení na vzduchu bylo získáno 243,7 g klopidozolu hydrobromidu.

X ray analýza prokázala formu II. Čistota dle HPLC více než 99,0 %.

Příklad 2

260,7g klopidozolu báze (0,8101 mol) bylo rozpuštěno v 2600 ml toluenu. Za míchání byl roztok vychlazen na teplotu 0 až +5 °C. Do vychlazeného roztoku se začal uvádět plynný bromovodík. Tlaková láhev byla umístěna na vahách a po úbytku 65 g bromovodíku bylo uvádění zastaveno jeho celková trvání bylo cca 15 minut. Teplota při přidávku bromovodíku se pohybovala v rozmezí +5 až +10 °C. Hustá reakční směs pak byla míchána při teplotě 0 až -5 °C 4 hodiny. Vzniklá krystalická látka byla odsáta přes fritu a promyta 500 ml toluenu. Po usušení na vzduchu bylo získáno 368,5 g klopidozolu hydrobromidu.

Vzniklý krystalický produkt byl charakterizován RTG difraktogramem jako nová forma III.

Čistota dle HPLC více než 99,5 %.

Vzniklé krystaly poskytly RTG difraktogram:

2 θ [°]	d [Å]	I _{rel}
7,726	11,532	100,00
10,457	8,453	12,63
10,987	8,046	12,80

12,408	7,128	16,05
15,380	5,757	25,30
18,389	4,821	35,42
19,369	4,579	33,25
20,616	4,305	14,13
21,807	4,072	19,17
22,569	3,937	13,33
23,170	3,836	15,10
23,291	3,816	15,72
23,895	3,721	28,41
24,052	3,697	12,75
25,489	3,492	12,04
25,735	3,459	12,72
28,744	3,103	12,40

Příklad 3

Klopidogrel hydrobromid z příkladu 2 (368,5 g) byl rozpuštěn za míchání a teploty do 60 °C v 2000 ml 2-propanolu. K tomuto roztoku byl při teplotě 45 až 55 °C přidán methyl-*tert*-butylether (MTBE) (2135 ml). Roztok byl pomalu chlazen na teplotu místnosti (cca 2 hodiny); začala krystalizace. Po 2 hodinách byl za míchání roztok chlazen na 0 až –5 °C do druhého dne (18 hodin). Vyloučené krystaly byly odsáty a promyty 500 ml MTBE.

Bylo získáno 91,2 % teorie klopidogrelu hydrobromidu, který byl RTG difraktogramem charakterizován jako forma II. Čistota dle HPLC více než 99,5 %.

Teploty tání byly měřeny na Koflerově bloku. Difraktogram byl získán pomocí difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy klopidozrelu hydrobromidu krystalické formy II, vyznačující se tím, že se klopidozrel báze rozpustí v organickém rozpouštědle a sráží se plynným bromovodíkem, případně je takto vzniklý klopidozrel hydrobromid dále rozpuštěn a krystalizován z rozpouštědla obsahujícího C1 a C5 alkohol nebo směs C1 až C5 alkoholu s etherem, esterem nebo ketonem.
2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že je klopidozrel hydrobromid srážen z organického rozpouštědla zvoleného ze skupiny aromatických uhlovodíků C6 až C12.
3. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se srážení provádí při teplotě -15 °C až 30 °C a k růstu krystalů dochází při teplotě nižší než 10 °C.
4. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se použije roztok klopidozrelu báze o koncentraci 1 až 40 %, přičemž molární poměr klopidozrelu báze a bromovodíku je 1 : 0,9 až 1,1.
5. Způsob podle kteréhokoli z předchozích nároků, vyznačující se tím, že je plynný bromovodík zaváděn do roztoku klopidozrelu báze o koncentraci 15 až 40 %.
6. Způsob výroby podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, vyznačující se tím, že je plynný bromovodík zaváděn do roztoku klopidozrelu báze o koncentraci 1 až 10 %, přičemž se sráží klopidozrel hydrobromid formy III, který je dále krystalizován z C1 až C5 alkoholu nebo C1 až C15 alkoholu ve směsi s etherem, esterem nebo ketonem.
7. Způsob podle nároku 5, vyznačující se tím, že je klopidozrel hydrobromid formy II krystalizován ze směs C1 až C5 alkoholu a etheru.

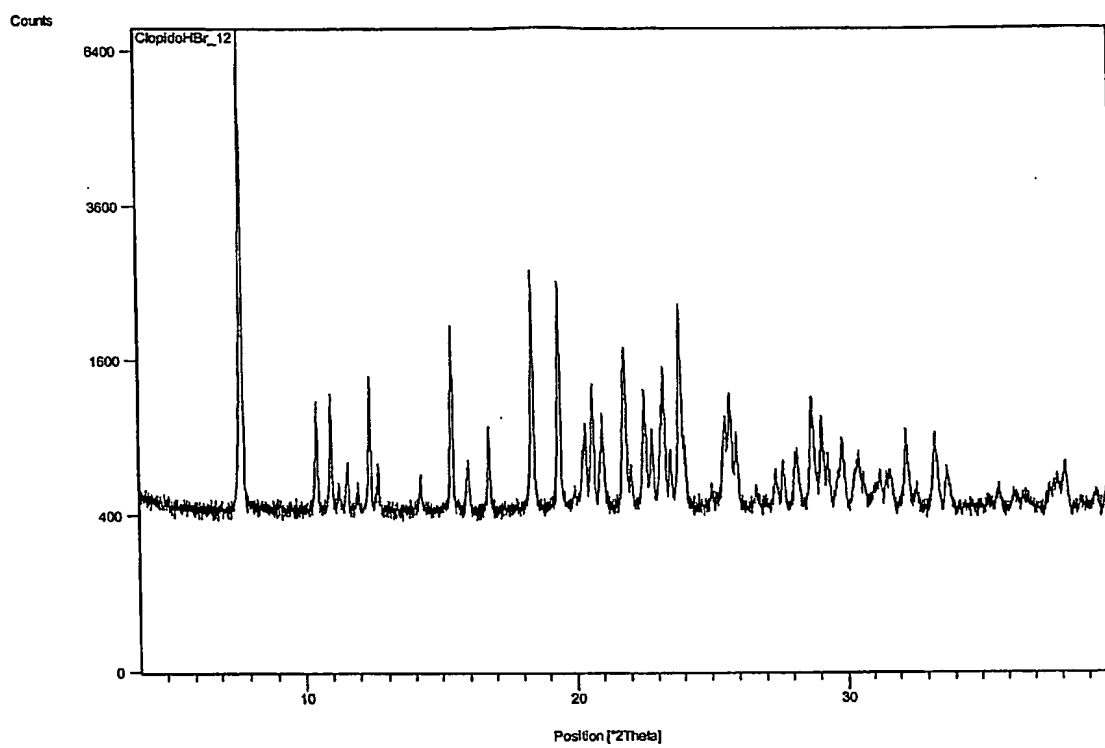
8. Způsob podle nároku 6, vyznačující se tím, že je klopido~~g~~rel hydrobromid formy II krystalizován ze směsi 2-propanolu a methyl-*terc*-butyletheru.
9. Klopido~~g~~rel hydrobromid formy III, charakterizovaný píky zjištěnými RTG difrakcí v pozicích 2θ 7,796 °; 15,380 °; 18,389 °; 19,369 ° a 23,895 °.
10. Použití klopido~~g~~relu hydrobromidu formy III podle nároku 9 k přípravě klopido~~g~~relu hydrobromidu formy II, využitelné jako farmaceutické účinné látky.

Anotace

Název vynálezu: Způsob výroby krystalického klopidoogrelu hydrobromidu

Způsob přípravy klopidoogrelu hydrobromidu krystalické formy II, při němž se klopidoogrel báze rozpustí v organickém rozpouštědle, výhodně aromatickém uhlovodíku C6 až C12, a sráží se plynným bromovodíkem, případně je takto vzniklý klopidoogrel hydrobromid dále rozpouštěn a krystalizován z rozpouštědla obsahujícího C1 a C5 alkohol nebo směs C1 až C5 alkoholu s etherem, esterem nebo ketonem. Klopidoogrel hydrobromid formy III, charakterizovaný píky zjištěnými RTG difrakcí v pozicích 2θ 7,796 °; 15,380 °; 18,389 °; 19,369 ° a 23,895 °, a jeho použití k přípravě formy II klopidoogrelu hydrobromidu.

Klopidogrel hydrobromid – Forma III



Obr. 1